

اثرات دگزامتازون تزریقی بر پیامد حاملگی در زایمانهای زودرس

دکتر فریبا نان بخش*، حمیده محدثی**، دکتر عاطفه اردوخانی***، دکتر ژیلا قادری***، دکتر پویا مظلومی***

دریافت: ۸۹/۱۰/۱ ، پذیرش: ۹۰/۱۲/۱۱

چکیده:

مقدمه و هدف: تولدهای نارس به تنهایی گروه بزرگی از علل مورتالیتی و موربیدیتی کودکان را در کشورهای در حال توسعه تشکیل می دهند و موجب افزایش بروز عوارض نوزادی از جمله زجر تنفسی (RDS) می گردد. لذا پژوهش حاضر با هدف تعیین اثرات دگزامتازون تزریقی بر پیامد حاملگی در زایمانهای زودرس ۳۶-۳۰ هفته در مراجعین به مرکز آموزشی- تخصصی کوثر ارومیه طراحی و اجراء گردید.

روش کار: مطالعه ای شبه تجربی بر روی ۱۷۶ خانم باردار ۳۶-۳۰ هفته مراجعه کننده به مرکز آموزشی- تخصصی کوثر سال ۱۳۸۵ انجام شد. اطلاعات با استفاده از پرسشنامه محقق ساخته و پرونده نوزادان بستری شده در بخش نوزادان مراکز آموزشی- درمانی مطهری و امام خمینی(ره) جمع آوری و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آزمون های آماری توصیفی و تحلیلی (Chi-square و رگرسیون لجستیک) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج: نسبت ابتلاء نوزادان به بیماری هیالن ممبران و زجر تنفسی در گروه دریافت کننده دگزامتازون ۲۹/۱ درصد و در گروه کنترل ۳۵/۱ درصد بود که از نظر آماری اختلاف معنی دار دیده نشد. ولی تجویز دگزامتازون قبل از زایمان میزان مرگ را در نوزادان گروه مورد تا ۲۶/۵ درصد در برابر ۱۰/۳ درصد گروه کنترل کاهش داده بود، که از نظر آماری معنی دار بود (chi=7.36 P<0.005)

نتیجه نهایی: دریافت دگزامتازون قبل از زایمان باعث کاهش بروز بیماری هیالن ممبران و زجر تنفسی در گروه مورد شده بود که تاثیر از نظر آماری معنی داری نبود. ولی حدود ۵۰ درصد میزان مرگ را کاهش داده بود که با توجه به تاثیر این مطلب در مطالعات مشابه پیشنهاد می شود که درمان با دگزامتازون حتی در صورت قریب الوقوع بودن زایمان یک دوز بعنوان روش روتین در زایمانهای پره ترم مورد استفاده قرار گیرد.

کلید واژه ها: پیامد حاملگی / دگزامتازون / زایمان زودرس

مقدمه:

گزارش شده است (۳).
در بیست سال گذشته تولد نوزادان نارس افزایش یافته است که علت این افزایش، توجه ویژه به مراقبتهای مامائی، بهتر شدن وضعیت تحقیق و ارزیابی در تولدهای پره ترم، افزایش استفاده از سونوگرافی برای تخمین سن حاملگی می باشد (۴).
تولد نوزادان نارس که یکی از علل عمده آن پارگی

تولد پیش از موعد، طبق تعریف به تولد نوزادان قبل از تکمیل هفته ۳۷ از اولین روز آخرین قاعدگی گفته می شود که در ۱۵-۵ درصد بارداری ها دیده میشود (۱).
درصد زایمانهای پره ترم در ایالات متحده امریکا ۱۱٪ در حالیکه در کشورهای اروپایی ۷-۵٪ می باشد (۲)، در طی یک بررسی در ایران این میزان تا ۲۸ درصد نیز

* دانشیار گروه زنان و مامایی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

** عضو هیأت علمی گروه مامایی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (hmohaddesi.han@gmail.com)

*** دکترای حرفه ای پزشکی

روش کار:

مطالعه ای شبه تجربی بر روی خانمهای باردار با زایمان زودرس در مراجعین به مرکز آموزشی- تخصصی کوثر سال ۱۳۸۵ طراحی و اجرا گردید.

معیارهای ورود به این مطالعه عبارت بودند از: سن حاملگی ۳۶-۳۰ هفته (براساس LMP و سونوگرافی سه ماهه اول بارداری)، انقباضات رحمی توام با دیلاتاسیون حداقل ۲ سانتیمتر و افاسمان ۸۰٪ و پرزانتاسیون سفالیک.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: سابقه مصرف داروی خاص توسط مادر، موارد تاخیر رشد داخل رحمی، ناهنجاریهای مادرزادی، چندقلویی، پارگی پرده ها، اولیگوهایدرآمینوس، جفت سرراهی، سن حاملگی نامطمئن و هرگونه علائمی دال بر دیسترس جنینی.

با توجه به فرمول آماری حدود ۱۷۶ نفر بعنوان نمونه انتخاب شدند. اطلاعات با استفاده از پرسشنامه محقق ساخته که اعتبار و پایایی آن براساس منابع و متون علمی و نظر کارشناسان این رشته تأیید شده بود جمع آوری شد. پرسشنامه شامل اطلاعات دموگرافیک مادر، سن مادر، پاریتی، نوع زایمان، سابقه بیماری در مادر، سن بارداری و ... به صورت مصاحبه و دریافت دگزامتازون، تعداد دوزهای دریافتی، عوارض نوزادی براساس مشاهده وضعیت نوزاد، رخداد HMD، وزن نوزاد و اطلاعات پرونده نوزاد بستری شده در مراکز آموزشی- تخصصی کوثر و امام خمینی (ره) جمع آوری شده بود.

میزان دریافت دگزامتازون به صورت تجویز ۸ mg هر ۱۲ ساعت در ۴ دوز تعریف شده بود که البته بسته به زمان زایمان در برخی از مادران یک دوز، دو دوز، سه دوز و چهار دوز تجویز می شد.

اطلاعات مربوط به هر واحد پژوهشی پس از ثبت در پرسشنامه وارد نرم افزار آماری SPSS شده و با استفاده از آزمونهای آماری توصیفی و تحلیلی کای اسکویر و رگرسیون لجستیک مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت ۵٪ = α در نظر گرفته شده بود.

نتایج:

میانگین سنی مادران $25/88 \pm 6/56$ سال (حداقل

زودرس پرده ها می باشد، موجب افزایش بروز اکثر بیماریهای نوزادی می شود که در راس آنها بیماری غشاء هیالن یا نشانگان زجر تنفس (Respiratory distress syndrome; RDS) و خونریزیهای داخل بافت مغزی (intra ventricular hemorrhage; IVH) قرار دارند (۱) و علل ۸۰ - ۶۰٪ مرگ نوزادان بدون آنومالیهای مادرزادی، مرتبط با پره مچوریتی می باشد (۵).

زایمانهای زودرس حداقل در دو سوم از مرگ و میرهای اطفال در ایالت متحده نقش دارند (۶). RDS عمدتاً در نوزادان نارس دیده می شود و میزان وقوع آن با سن حاملگی و وزن هنگام تولد نسبت عکس دارد بطوریکه در ۸۰ - ۶۰ درصد نوزادان با سن کمتر از ۲۸ هفته بارداری و ۳۰-۱۵٪ بین هفته ۳۶-۳۲ و کمتر از ۵٪ موارد بعد از هفته ۳۷ بارداری و ندرتاً در نوزادان ترم روی میدهد (۷،۱). از جمله راههای پیشنهادهی برای جلوگیری از دیسترس تنفسی و عارضه بیماری هیالن مامبران استفاده از کورتن تراپی در زایمانهای زودرس می باشد. کورتن موجب تسریع بلوغ ریه این جنینها شده و از میزان RDS می کاهد، طبق گزارش مدرسه ملی رشد و بهداشت کودک (national Institutes of health and human development; NICHD) تجویز کورتن به مادر نه تنها میزان دیسترس تنفسی را کم می کند بلکه سبب کاهش خطر خونریزی مغزی، آنترکولیت نکرروزان و چند عارضه مهم دیگر میگردد و بدین ترتیب میزان مرگ و میر نوزادان تا ۳۰ درصد کاهش می یابد و باعث کاهش زمان بستری و کاهش هزینه ها نیز می شود (۸،۲،۱).

با عنایت به این که در این منطقه مطالعه ای روی کورتن و پیامد حاملگی و تعداد دوزهای دریافتی مادر تا به حال انجام نگرفته و مطالعات کشوری نیز در سنین مختلف بوده ولی مقدار دوز مطرح نشده بود لذا پژوهشگران بر آن شدند ضمن بررسی میزان اثر کورتن در بروز HMD، مورتالیتی و سایر عوارض نوزادی در دریافت کنندگان کورتن، تاثیر دفعات دریافت کورتن توسط مادر، روی عوارض نوزادی و میزان مرگ و میر آنها را در دریافت کنندگان کورتن مورد بررسی قرار دهند.

در معادله رگرسیون مشخص گردید که سن مادر و نوع زایمان هیچگونه تاثیر معنی داری بر میزان مرگ و میر ندارد. (P.Value = ۰/۵۴). ولی وزن نوزاد با $B = ۳/۳۶$ بیشترین تاثیر را در مرگ و میر دارد و دو گروه مورد مطالعه از نظر وزن نوزاد نیز بررسی شدند که نتایج آن در جدول ۳ مشخص می باشد.

جدول ۳: بررسی وزن نوزادان در دو گروه مورد و کنترل

وزن نوزاد	عدم دریافت دگزامتازون	دریافت دگزامتازون
≤ ۱۵۰۰	۳۲ (٪ ۳۳/۳)	۲۰ (٪ ۳۲/۹)
۱۵۰۰ - ۲۵۰۰	۶۴ (٪ ۶۶/۷)	۵۱ (٪ ۶۷/۱)

۴ مورد وزن بالای ۲۵۰۰ گرم بودند که به علت کمبود فراوانی در مقایسه از مطالعه خارج شدند.

دو گروه مورد و شاهد از نظر وزن با تست کای اسکویر ارزیابی شدند که اختلاف معنی دار آماری مشاهده نشد (P.Value = ۰/۵۴) لذا با توجه به موارد فوق وزن نوزاد به عنوان متغیر مخدوشگر در بروز پیامد مرگ مطرح نبوده و فقط آمار مرگ و میر در وزن پائین بالاست که این از نظر علمی بدیهی است و لذا تنها عامل تاثیرگذار در بین دو گروه، دریافت دگزامتازون می باشد (P.Value = ۰/۰۰۸). به علت کم بودن فراوانی در گروه دریافت کننده ۴ دوز دگزامتازون گروه ها درهم ادغام و به صورت دریافت ۱ یا ۲ بار، دریافت ۳ بار یا بیشتر تعریف شدند که در پیامد مرگ و بقا آزمون کای اسکویر اختلاف معنی داری را نشان نداد (P.Value = ۰/۵۵) لذا دفعات دریافت دگزامتازون تاثیر معنی داری در مرگ و میر نوزاد در این مطالعه نداشت.

جدول ۴ بررسی مقایسه ای گروه های مورد مطالعه از نظر بروز پیامد HMD را نشان می دهد و همانطوریکه مشخص است ۶۳ نفر (٪ ۶۴/۹) دریافت کننده ۱ یا ۲ بار دگزامتازون از نظر پیامد، سالم و در ۵۶ نفر (٪ ۷۰/۹) دریافت کنندگان ۳ بار یا بیشتر دگزامتازون سالم بودند ولی آزمون آماری chi - square اختلاف معنی دار آماری را نشان نداد (P.Value = ۰/۲۵).

۱۶ سال و حداکثر ۴۶ سال) بود. از کل جمعیت مورد مطالعه ۱۰۰ نفر نولی پار (٪ ۵۸/۱) و ۷۲ نفر مولتی پار (٪ ۴۱/۹) و ۴ نفر نامشخص در ۹۲ مورد (٪ ۵۲/۶) زایمان واژینال و ۸۳ مورد (٪ ۴۷/۷) سزارین انجام گرفته بود.

بررسی وزن نوزادان متولد شده از جمعیت مورد مطالعه نشان داد که ۵۷ مورد (٪ ۳۲/۴) مساوی یا کمتر از ۱۵۰۰ گرم و در ۱۱۵ مورد (٪ ۶۳/۵) وزن نوزاد بین ۱۵۰۰-۲۵۰۰ گرم و در ۴ مورد وزن بالای ۲۵۰۰ گرم بود. در ۷۸ مورد (٪ ۴۴/۳) از خانم های باردار دارای مشخصات ورود به مطالعه دگزامتازون تجویز شده بود ولی در ۹۸ نفر (٪ ۵۷/۷) دارو دریافت نشده بود و در بین دریافت کنندگان ۱۵/۳٪ یک دوز ۵/۱٪ دو دوز، ۰/۶٪ سه دوز، ۲۳/۳٪ چهار دوز دگزامتازون تزریق شده بود. بیشترین زنان دریافت کننده (٪ ۶۶/۷) و بیشترین زنان که دگزامتازون دریافت نکرده بودند (٪ ۶۴/۳) در گروه سنی ۳۵-۲۰ سال قرار داشتند.

بررسی ارتباط بین سن مادر، پاریتی، نوع زایمان و پیامد بارداری از نظر مرگ و بقا در دریافت کنندگان و عدم دریافت دگزا نشان داد که بین سن مادر و دریافت و عدم دریافت از نظر بقاء و مرگ اختلاف معنی دار آماری دیده نشد ولی بین پاریتی و نوع زایمان با مرگ و بقاء و دریافت و عدم دریافت دگزامتازون ارتباط معنی دار آماری وجود داشت (جدول ۱).

جدول ۱: بررسی نوع زایمان در دو گروه مورد و کنترل

نوع زایمان	گروه تحت درمان	گروه کنترل
واژینال	٪ ۳۸/۵	٪ ۶۲/۹
سزارین	٪ ۶۱/۵	٪ ۳۶/۱

Chi2=11.2 PV = 0.001

جهت ارزیابی دقیق تاثیر هر کدام از متغیرهای سن مادر، نوع زایمان و وزن نوزاد بر روی مرگ نوزادان از رگرسیون لجستیک استفاده شد.

جدول ۲: شاخص ضریب رگرسیون براساس متغیرهای مرتبط

پارامتر	B	P.Value
سن مادر	- ۰/۷۸	۰/۲۳
نوع زایمان	- ۰/۵۱	۰/۲۴
وزن نوزاد	- ۳/۳۶	۰/۰۰۰
دریافت دگزامتازون	۱/۲۵	۰/۰۰۸

جدول ۴: بررسی مقایسه ای گروههای مورد مطالعه از نظر

پیامد HMD		
پیامد	دریافت ۱ یا ۲ بار	دریافت ۳ بار یا بیشتر
HMD	۳۴ (۳۵/۱)	۲۳ (۲۹/۱)
سالم	۶۳ (۶۴/۹)	۵۶ (۷۰/۹)

جهت ارزیابی میزان تاثیر هر یک از متغیرهای فوق در بروز HMD از مدل Multi logistic regression استفاده گردید که نتایج حاصل از تاثیر هر کدام از متغیرها به شرح زیر بود:

جدول ۵: شاخص ضریب رگرسیون براساس متغیرهای مرتبط

پارامتر	B	P.Value
سن مادر	۰/۵۱	۰/۴۸
نوع زایمان	- ۰/۱۱	۰/۷۸
وزن نوزاد	۲/۳۶	۰/۰۰۰۱
دریافت دگزامتازون	۰/۱۷	۰/۶۶

نتایج حاصل از ارزیابی حاکی از تاثیر بسیار بالا و معنی دار وزن نوزاد بود که در محدوده وزنی زیر ۱۵۰۰ گرم بروز HMD بطور معنی داری بالا بود که از نظر روابط علیتی با علل علمی نیز تطبیق دارد و لذا وزن پائین نوزاد بعنوان متغیر مخدوشگر در بروز پیامد HMD یافت گردید. در این مطالعه ارتباط بین دو متغیر مرگ در زمینه بروز HMD به شرح زیر بررسی شد:

جدول ۶: بررسی میزان بقاء و مرگ براساس پیامد HMD

پیامد	مرگ	بقاء
HMD	۲۷ (۷۹/۴)	۳۰ (۲۱/۱)
سالم	۷ (۲۰/۶)	۱۱۲ (۷۸/۹)

همچنین در این مطالعه مشخص گردید که مرگ و میر با بروز HMD ارتباط معنی داری دارد (P.Value = ۰/۰۰۰۱). از کل جمعیت مورد مطالعه ۶۲ مورد (۳۵٪) رتراکسیون، ۱۹ مورد (۱۰/۷٪) سیانوز و ۴۴ مورد (۲۴/۹٪) گرانتیک داشته و در ۳۵ مورد (۱۹/۸٪) تاکی پنه مشهود بود.

اختلاف بین مرگ و میر براساس مدت زمان سپری شده از پاره شدن کیسه آب تا ختم حاملگی در گروه تحت درمان ارزیابی شد که از نظر آماری معنی دار نبود (P.Value = ۰/۰۸).

بحث:

در مطالعه حاضر یافته های پژوهش حاکی از آن است که مصرف دگزامتازون قبل از زایمان بطور معنی داری مرگ نوزاد را در جمعیت مورد مطالعه تا میزان بیش از ۵۰٪ کاهش داده است (۱۰/۳٪ در برابر ۲۶/۵٪) که با مطالعه آقای کوستا (do Costa) و همکاران در کشور عمان و مطالعه cergic و همکاران در بوسنی همخوانی دارد (۹،۱۰).

نتایج حاصل از این مطالعه برخلاف نتایج مطالعه Driv و همکاران (۲۰۰۳) و فرضیه کاهش مرگ و میر نوزادان پره ترم با دریافت دگزامتازون قبل از زایمان را که اولین بار توسط Liggins و Howie مطرح شده بود را تأیید می کند (۱۱،۱۲) و مشابه نتایج مطالعه Nagy و همکاران (۱۹۷۷) در آلمان می باشد (۱۳).

در این مطالعه بین تعداد دوزهای دریافتی دگزامتازون با کاهش مرگ و میر در جمعیت مورد مطالعه ارتباط معنی داری دیده نشد که این موضوع برخلاف نتایج مطالعه Gorgic و همکاران می باشد (۱۰). مطالعه Gorgic و همکاران نشان داد که میزان مرگ و میر نوزادانی که دگزامتازون بیش از ۵ دوز دریافت کرده بودند کمتر از گروهی بود که ۵ دوز پائین تر دریافت شده بود (۱۰).

- در این مطالعه آمار مرگ و میر در وزن پائین زیاد بود که از نظر علمی نیز بدیهی است و استفاده از مدل رگرسیون لجستیک نشان داد که وزن نوزاد در محدوده زیر ۱۵۰۰ گرم بروز HMD بطور معنی داری بالاست که با مطالعات مروجی اصل و همکاران همخوانی دارد (۳).

مطالعه اصنافی و همکاران مشخص کرد که در سن حاملگی ۳۴-۲۴ هفته میزان RDS در نوزادان مادرانی که کورتیکوستروئید تجویز شده بود کمتر بوده است ولی بین دریافت دگزامتازون مادران و ابتلا به RDS منجر به انتقال

منابع:

1. Asnafehi N, Pourreza R, Miri S.M. Pregnancy outcome in premature delivery of between 34-37 weeks and the effects of corticosteroid on it. Journal of Gorgan University of medical sciences, Fall-Winter 2004-2005; 6(14):57-60.
2. Robert L, Goldenburg. The Management of Preterm Labor (an expert's view). Obstet Gynecol 2002; 100(5): 1020-1037
3. Moravedji ASL M, Kashanian M , Ahangari Shirzi A. The Incidence of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants Born During the First 24 Hours of Dexamethasone Administration to Mothers. Journal of Iran University of Medical Science 2005 ;12(45):173-180.
4. Roberts D, Dalzell SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454. pub2.
5. Committee on obstetric practice. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy and fetal maturation. Obstet Gynecol 2002 ; 99(5 Pit): 871-3
6. Cunningham FG , Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC , Hauth yc , Wenstrom KD. Williams obstetrics. 22nd ed. New York : McGraw-Hill, 2005 : 855 – 880.
7. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson text book of pediatrics. 18th ed. Vol 1. Philadelphia. W.B Saunders, 2007:474-486, 496-510, 728-737
8. National Institutes of Health. NIH Consensus Development Conference Statement: Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. 1994. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 246–52.
9. Da Costa DE, Nair PA, Al Khusaiby SM. Effects of antenatal steroids on the complications of prematurity in an era of surfactant replacement therapy in Oman. J Trop Pediatr 2000; 46:275–377
10. Grgic G, Fatusic Z, Bogdanovic G. Stimulation of Fetal Lung maturation with dexamethazone in unexpected premature labor. Med Arh 2003; 57: 291 – 4.
11. Driul L, Furlan R, Macagno F, Pezzani I, Plaino L, Ianni A, et al. Induction of fetal lung maturation in the prevention of hyaline membrane disease : the connection with neonatal sep sis . Mineva Giecol 2003 ; 55 (1): 37 – 42.
12. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of ante partum gluco corticoid for treatment prevention of the respiratory distress syndrome in-premarure infants. Pediatrics 1972;50(4):515-525
13. Nagy G, Kardos Z. pothanka O, Lampe L. Prevention of respiratory distress syndrome prior to delivery using steroid. Zentralbl G-gynakol

NICU اختلاف معنی دار آماری بدست نیامده بود(۱) .
 نتایج مطالعه مدارک و همکاران در تبریز نیز نشان داد که با تزریق یک تا چهار دوز دگزامتازون (۶ میلی گرم QID) (بسته به فاصله زمانی تا زایمان) کاهش در RDS دیده شده است (۱۴).

مطالعه رایان و همکاران (۱۹۹۶) کشور ایرلند نشان داد که تجویز دگزامتازون در فاصله زمانی تا زایمان و حتی در صورت عدم تجویز دوره کامل می تواند به میزان قابل توجهی از RDS و IVH جلوگیری نماید (۱۵).
 در مطالعه Fekih و همکاران نیز میزان RDS و شدت آن و مرگ نوزادان در گروه دریافت کننده کورتیکوستروئید (بتامتازون) بطور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود و عوارض مادری مثل عفونت در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (۱۶).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دریافت دگزامتازون قبل از زایمان تاثیر معنی داری بر کاهش بروز HMD نداشت که با نتایج مطالعات اصنافی و همکاران در بابل ، de-costa و همکاران در عمان همخوانی داشته و برخلاف نتایج حاصل از مطالعه Gorigic و همکارانش در بوسنی و مدارک و همکاران در تبریز می باشد (۱۴، ۱۰، ۹، ۱).

نتیجه نهایی:

باتوجه به مطالعات بعمل آمده و اثرات کورتیکوستروئیدها و از آنجا که زایمان زودرس شایعترین علت مرگ و میر دوران نوزادی می باشد و ۱۰ – ۵ درصد تولدها را تشکیل می دهند ، لزوم تجویز کورتیکوستروئیدها حتی در مواردیکه زایمان قریب الوقوع می باشد ، احساس می شود. در نهایت پیشنهاد می شود که جهت کاهش مرگ و میر عوارض نوزادان پره مچور دگزامتازون حتی در صورت قریب الوقوع بودن زایمان و حتی به اندازه یک دوز بعنوان روش روتین در زایمانهای پره ترم مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری:

در نهایت از حوزه معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه کمال تشکر و قدردانی رانموده و اعلام می دارم که مطالعه حاضر حاصل پایان نامه دانشجویی در مقطع پزشکی عمومی می باشد.

- 1997; 99(10) : 610 – 7.
14. Madarek EO, Najati N. the effect of glucocorticoid therapy in preventing early neonatal complications in preterm delivery. *J Perinat Med* 2003; 31 (5): 441-3.
 15. Ryan CA, Finer NN. Antenatal corticosteroid therapy to prevention of respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995; 126 (2): 317 -9.
 16. Fekih M, Chaieb A, Sboui H, Denguezli W, Hidar S, Khairi H. Value of prenatal corticotherapy in the prevention of hyaline membrane disease in premature infants. Randomized prospective study. *Tunis Med* 2002;80(5):260-5.